

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz:

(19) DD (11) 276 863 A1

4(51) C 07 C 107/04  
C 07 C 65/10

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

---

(21)	WP C 07 C / 321 623 3	(22)	10.11.88	(44)	14.03.90
------	-----------------------	------	----------	------	----------

---

(71)	VEB Chemisch-Pharmazeutisches Werk Oranienburg, Industriestraße 1, Oranienburg, 1400, DD
(72)	Schäfer, Winfried, Dipl.-Chem.; Niedrich, Hartmut, Prof. Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Nußbücker, Brigitte, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD

---

(54)	Verfahren zur Herstellung von 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure) und deren Salze
------	--

---

(55) 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure), Salze, 5-Aminosalicylsäure, entzündliche Darmerkrankungen, Therapeutikum, chromierbarer Azofarbstoff

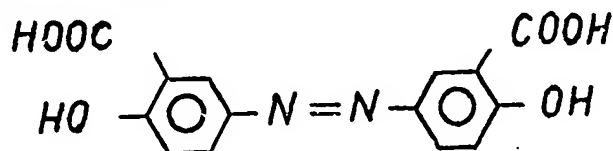
(57) Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure). Die Verbindung und deren Salze kommen als Therapeutikum zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen sowie als chromierbarer Azofarbstoff zum Einsatz. Erfindungsgemäß läßt sich 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure) herstellen, indem man O-acylierte 5-Aminosalicylsäuren oder deren Ester diazotiert und mit Salicylsäure bzw. deren Ester kuppelt und die erhaltenen Azoverbindungen mit Alkalien hydrolysiert.

ISSN 0433-6461

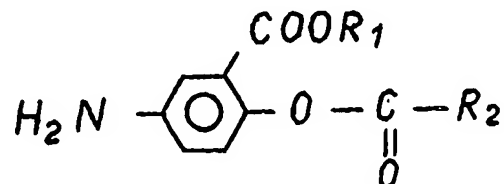
5 Seiten

# Patentansprüche:

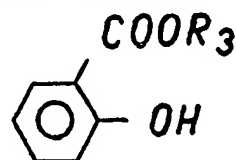
1. Verfahren zur Herstellung von 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure) der Formel I



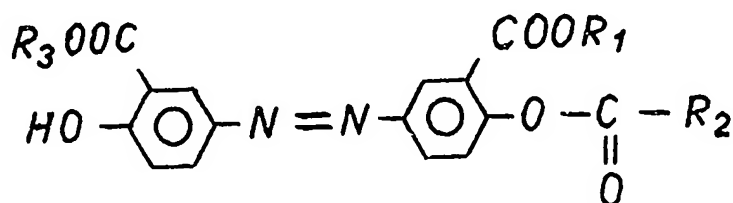
sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II,



worin  $\text{R}_1$  Wasserstoff oder eine Alkylgruppe und  $\text{R}_2$  eine Alkyl-, Phenyl- oder substituierte Phenylgruppe sind, diazotiert und die entsprechenden Diazoniumsalze mit einem Salicylsäurederivat der Formel III,



worin  $\text{R}_3$  Wasserstoff oder eine Alkylgruppe bedeutet, in alkalischer Lösung kuppelt, wobei sich Verbindungen der Formel IV bilden,



in denen  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  die oben beschriebenen Reste sind, und diese Verbindungen der Formel IV mittels Alkalien zur Zielverbindung der Formel I oder deren Salze hydrolysiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Azo-Kupplung in N,N-Dimethylformamid ausgeführt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Azo-Kupplung in Gegenwart von Alkalimetallhydroxiden ausgeführt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Kupplungslösungen zusätzlich Alkalicarbonat enthalten.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel IV vor der alkalischen Hydrolyse isoliert und reinigt.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Endprodukte der alkalischen Hydrolyse, das heißt, die 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure) oder deren Salze durch Ansäuern der Reaktionsmischung gefällt und isoliert werden.

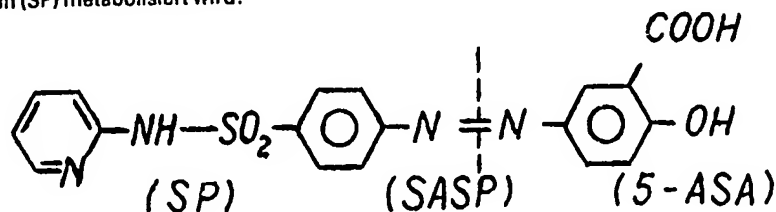
## Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure) (Azosalicylsäure; 5,5'-Azobissalicylsäure) und deren Salze, welche als Therapeutikum zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen sowie als Textilfarbstoff zum Einsatz kommen.

### Charakteristik des bekannten Standes der Technik

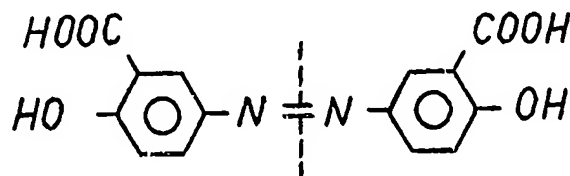
3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure) und deren Salze dienten in der Vergangenheit als chromierbarer Azofarbstoff zum Färben von Wollen. Der als Eriochrom Flavine A bekannt gewordene Farbstoff ist ein besonders lichtechter gelber Chromazofarbstoff der Salicylsäure.

Seit bekannt ist, daß 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) der wirksame Metabolit des Salicylazosulfapyridins (SASP) ist, aus dem sie durch Einwirkung von Azoreduktasen der Colonflora freigesetzt wird (AZAD-KHAN et al., 1977; van HEES et al., 1980; Klotz et al., 1980 und CAMPIERI et al., 1981), fehlt es nicht an Versuchen, diese in geeigneter Form zu applizieren bzw. zum Zielorgan Colon zu transportieren. Salicylazosulfapyridin, das Standardtherapeutikum zur Behandlung der Colitis ulcerosa fungiert als Prodrug, indem es unzerstört und ohne nennenswert resorbiert zu werden bis zum Colon gelangt, wo es zu 5-Aminosalicylsäure und Sulfapyridin (SP) metabolisiert wird:



Da das dabei gebildete Sulfapyridin für Nebenwirkungen der Therapie mit SASP verantwortlich zeichnet, wurde in jüngster Zeit 5-Aminosalicylsäure selbst eingesetzt. 5-Aminosalicylsäure wird jedoch äußerst leicht resorbiert und ist unter den pH-Verhältnissen des Gastro-Intestinaltraktes instabil, so daß ein erheblicher galenischer Aufwand zu betreiben ist, um diesen Wirkstoff dem Zielorgan zuzuführen.

Eine alternative Möglichkeit ist die Synthese anderer geeigneter Prodrugs, welche die 5-Aminosalicylsäure zum Zielorgan transportieren, um sie dort freizusetzen. Eine elegante Variante stellt dabei die 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure) dar, deren bakterielle Reduktion im Colon zu 2 Molekülen 5-Aminosalicylsäure führt:



Die Synthese dieser Verbindung durch Kupplung diazotierter 5-Aminosalicylsäure an Salicylsäure läuft nicht ab, da diazotierte 5-Aminosalicylsäure nicht ausreichend elektrophil ist, und überdies der Kupplungspartner Salicylsäure eine nur gering reaktive Kupplungskomponente darstellt (desaktivierender Einfluß der Carboxylgruppe).

Die bekannten Syntheseverfahren basieren auf Kupplungsreaktionen zwischen reaktiveren Derivaten der 5-Aminosalicylsäure mit erhöhter Kupplungsenergie und Salicylsäure bzw. Salicylaten.

So wird z. B. im D.R.P. 278613 eine Kupplungsreaktion zwischen diazotierter 3-Amino-6-chlorbenzoesäure, die über eine ausreichend hohe Kupplungsenergie verfügt, und Salicylsäure beschrieben. Die erhaltene 3,3'-Azo-6-chlor-6'-hydroxydibenzoesäure wird in Gegenwart von Kupfer bei 140°C alkalisch zu 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure) verseift.

Im GB Patent 408676 wird 3,3'-Azo-bis(6-chlorbenzoesäure) durch alkalische Hydrolyse zu 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure) umgesetzt. Eine weitere Möglichkeit ist die Umsetzung von 5-Aminosalicylsäure mit Wertigem Chrom zu einem Komplex, welcher nach Diazotierung mit Salicylsäure gekuppelt wird (D.R.P. 590321).

Die angeführten Methoden eignen sich jedoch nicht zur Herstellung ausreichend reiner 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure), die pharmazeutischen Ansprüchen genügen soll. So ist das nach der ersten Variante gewonnene Produkt mit 20 bis 30% Ausgangsverbindung verunreinigt. Die Abtrennung der Halogenverbindung gestaltet sich aufgrund der ähnlichen Eigenschaften beider Stoffe sehr schwierig und ist nicht mit einfachen Mitteln wie z. B. durch Umkristallisation möglich. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Syntheseweg über den Chromkomplex der 5-Aminosalicylsäure.

Eine neuere, sicherere, aber sehr aufwendige Methode zur Gewinnung der Zielverbindung wird in EP 0036636 beschrieben: Durch Umsetzung von 5-Nitrosalicylsäure oder deren Ester mit Methansulfonchlorid und anschließende Reduktion gelangt man zu 5-Aminosalicylsäurederivaten, die nach der Diazotierung über eine ausreichend hohe Kupplungsenergie verfügen, um mit Salicylsäure bzw. Salicylaten zu reagieren. Die erhaltenen Kupplungsprodukte lassen sich durch Umkristallisation reinigen und anschließend zu reiner 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure) verseifen.

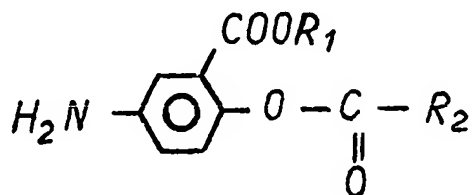
Von Nachteil ist hierbei die Verwendung von Alkyl- bzw. Arylsulfonylhalogeniden zur Substitution der Hydroxylgruppe, da bei dieser Verfahrensweise nach der alkalischen Verseifung Sulfonsäuren bzw. deren Salze aus dem Reaktionsgemisch abzutrennen sind.

### Ziel der Erfindung

Ziel der vorliegenden Erfindung war die Erarbeitung eines technisch durchführbaren Verfahrens zur Herstellung von 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure) pharmazeutisch akzeptabler Qualität mit hohen, ökonomisch vertretbaren Ausbeuten.

## Darlegung des Wesens der Erfindung

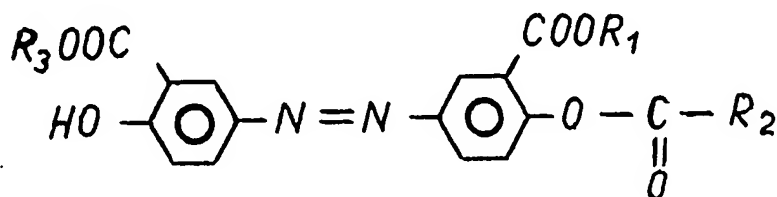
Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren für 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure) ist eine Mehrstufensynthese auf der Grundlage von Verbindungen des Typs



worin  $\text{R}_1$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und  $\text{R}_2$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Phenylrest bzw. ein substituierter Phenylrest ist. Derartige 2-O-substituierte 5-Aminosalicylsäuren bzw. -ester verfügen nach Diazotierung der Aminogruppe in an sich bekannter Weise über eine ausreichend hohe Kupplungsenergie, um mit Salicylsäure bzw. deren Ester zu kuppeln. Das entsprechende Hydrochlorid bzw. andere Salze der oben angeführten Verbindungen sind ebenfalls als Ausgangsmaterial einsetzbar.

Zur Synthese der 2-O-substituierten 5-Aminosalicylsäuren bzw. ihrer Ester setzt man vorzugsweise 5-Arylazo-2-hydroxybenzoesäuren bzw. deren Ester, aber auch die korrespondierenden 5-Nitroverbindungen wie z. B. 5-Nitrosalicylsäure ein, welche durch Acylierung der 2-Hydroxyfunktion mit Carbonsäurederivaten wie z. B. Carbonsäurehalogenide oder -anhydride in die entsprechenden 2-O-acylierten Verbindungen überführt werden. Nach Reduktion der 5-Arylazo- bzw. 5-Nitrogruppe zur Aminogruppe liegen die 2-O-substituierten 5-Aminosalicylsäurederivate als Ausgangsstoffe für die Diazotierung bereit. Die vorzugsweise zur Synthese einzusetzenden 5-Arylazo-2-hydroxybenzoesäuren bzw. deren Ester erhält man leicht durch Azokupplung einfach gebauter diazotierter aromatischer Amine wie z. B. Anilin mit Salicylsäure bzw. deren Estern, vorzugsweise Methylsalicylat.

Nach Diazotierung der Verbindungen des Typs der Formel I werden diese in alkalischer wäßriger Lösung bzw. besonders zweckmäßig in N,N-Dimethylformamid, dem die äquivalente Menge Alkali in Form der Hydroxide bzw. Carbonate zugesetzt wurde, mit Salicylsäure bzw. deren Alkylestern gekuppelt. Es resultieren Verbindungen des Typs



worin  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  die bereits beschriebenen Reste und  $\text{R}_3$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise eine Methylgruppe sind. Die Verbindungen des Typs der Formel II werden durch Umkristallisieren aus üblichen organischen Lösungsmitteln wie Ketonen, Halogenkohlenwasserstoffen oder Aromaten gereinigt. Insbesondere Verbindungen mit  $\text{R}_3 = \text{Alkyl}$  zeigen gute Kristallisationseigenschaften und lassen sich leicht reinigen. Die Verbindungen des Typs der Formel II werden, nachdem sie durch Umkristallisieren auf die geforderte Reinheit gebracht wurden, durch Umsetzung mit Alkalien hydrolysiert, was unter Abspaltung der Reste  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  als Alkohol bzw. Carbonsäure für  $\text{R}_2$  zum Zielprodukt 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure) bzw. deren Salze führt. Sind  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  jeweils Methylgruppen, gestaltet sich die Hydrolyse besonders einfach, da als Nebenprodukte nur die wasserlöslichen Verbindungen Methanol und Essigsäure entstehen, welche in der Mutterlauge verbleiben bzw. mittels Wasserwäsche restlos entfernt werden können. Die Hydrolyse wird in allgemein üblicher Weise durch Umsetzung der Verbindungen entsprechend Formel II mit wäßrigen Alkalihydroxidlösungen ausgeführt, wobei zweckmäßig in der Siedehitze gearbeitet werden sollte. Nach erfolgter Hydrolyse werden die 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure) bzw. deren Salze durch einfaches Neutralisieren mit beliebigen starken anorganischen Säuren wie z. B. Salzsäure oder organischen Säuren wie Essigsäure gefällt. So sind je nach eingestelltem pH-Wert die freie Säure bzw. deren Mono- oder Dialkalisalz erhältlich. Es ist gleichfalls möglich, Salze der 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure) durch Neutralisieren der isolierten Säure mit der stöchiometrischen Menge Alkali herzustellen. Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch folgende Vorteile charakterisiert:

1. Die Acylierung der Hydroxylgruppe in 2-Stellung läßt sich sowohl mit Carbonylhalogeniden als auch mit Carbonsäureanhydriden ausführen. Insbesondere bei Einführung des Acetylrestes kann somit auf billige Ausgangsstoffe zurückgegriffen werden.
2. Verbindungen gemäß Formel II lassen sich leicht isolieren und durch Umkristallisieren reinigen.
3. Die das Verfahren abschließende Verseifungsstufe führt zu 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure) pharmazeutisch akzeptabler Qualität und einfach abzutrennenden Nebenprodukten wie Methanol und Essigsäure.
4. Die Herstellung der Ausgangsstoffe erfolgt in einfacher Weise durch Kupplung eines diazotierten aromatischenamins auf ein Salicylsäurederivat, nachfolgende Acylierung und abschließende Reduktion, bei der das eingesetzte aromatische Amin zurückgewonnen wird.

Die folgenden Beispiele beschreiben die Erfindung näher ohne sie einzuschränken:

**Ausführungsbeispiele****(Präparation der Ausgangsstoffe)****Beispiel 1****5-Benzenazo-2-benzoyloxybenzoesäuremethylester**

0,1 Mol (25,6g) 5-Benzenazo-2-hydroxybenzoesäuremethylester wird in 200 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 0,1 Mol (14,1 g) Benzoylchlorid unter Feuchtigkeitsausschluß erwärmt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird das erhaltene Produkt in Dichlormethan aufgenommen, nacheinander mit Wasser, verdünnter Salzsäure und Hydrogencarbonatlösung gewaschen und durch Abdestillieren des Lösungsmittels zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 28,8g (80%) der Titelsubstanz

**Beispiel 2****5-Amino-2-benzoyloxybenzoesäuremethylester**

0,05 Mol (18g) 5-Benzenazo-2-benzoyloxybenzoesäuremethylester wird in 200 ml n-Propanol gelöst und mit 2g RANEY-Nickel einige Minuten zur Entfernung von Katalysatorgiften am Rückfluß erhitzt. Man trennt durch Filtration vom Nickelschlamm ab und überführt die tief dunkelrote Lösung in einen Autoklaven. Als Hydrierkatalysator werden erneut 2g RANEY-Nickel zugefügt. Nach Entfernen des Luftsauerstoffs durch Spülen mit Inertgas wird Wasserstoff aufgepreßt und bei 0,1 bis 1 MPa und 50 bis 100°C bis zur Aufnahme der theoretisch zu erwartenden Wasserstoffmenge bzw. bis zur vollständigen Entfärbung des Reaktionsgemisches hydriert. Nach dem Abtrennen des Katalysators und Abkühlen fällt 5-Amino-2-benzoyloxybenzoesäuremethylester als weißgrauer kristalliner Feststoff aus.

Ausbeute: 12,2g (90%) der Titelverbindung

**Beispiel 3****2-Acetoxy-5-aminobenzoessäuremethylester**

Analog Beispiel 2 mit 0,05 Mol (14,9g) 2-Acetoxy-5-benzonazobenzoessäuremethylester.

Ausbeute: 9,4g (90%) der Titelverbindung

**Beispiel 4****2-Benzoyloxy-5-(4-hydroxy-3-methoxycarbonylbenzenazo)-benzoesäuremethylester**

0,01 Mol (2,7g) 5-Amino-2-benzoyloxybenzoesäuremethylester wird in 25 ml N,N-Dimethylformamid gegeben und mit 0,025 Mol HCl versetzt. Man diazotiert mit einer Lösung von 0,01 Mol (0,69g) Natriumnitrit in Formamid. Zur Kupplung setzt man mit einer Lösung von 0,01 Mol (1,52g) Methylsalicylat in 25,0 ml DMF, der man die äquivalente Menge Alkali zugefügt hat, um. Nach Kristallisation erhält man etwa 3g (70%) der Titelverbindung  $C_{23}H_{18}N_2O_7$  (434,38).

**Beispiel 5****2-Acetoxy-5-(4-hydroxy-3-methoxycarbonylbenzenazo)-benzoesäuremethylester**

Analog Beispiel 4 mit 0,01 Mol (2,1g) 2-Acetoxy-5-aminobenzoessäuremethylester.

Ausbeute: 2,6g (70%) der Titelverbindung

(Präparation der Zielsubstanz)

**Beispiel 6****3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure)**

0,01 Mol (4,34g) 2-Benzoyloxy-5-(4-hydroxy-3-methoxycarbonylbenzenazo)-benzoesäuremethylester wird durch Rückflußkochen mit 0,08 Mol Natriumhydroxid als 1 normale wäßrige Lösung innerhalb von 30 Minuten verseift. Die vorher unlösliche Verbindung geht im Verlauf der Verseifung vollständig in Lösung. Durch Zusatz von Salzsäure wird der pH-Wert  $\leq 2$  eingestellt, wobei 3,3'-Azo-bis(6-hydroxybenzoesäure) ausfällt, welche durch Extraktion mit siedendem Wasser von der ebenfalls gebildeten Benzoesäure befreit wird.

Ausbeute: 2,9g (95%) der Titelsubstanz

**Beispiel 7****Dinatrium-3,3'-azo-bis(6-hydroxybenzoat)**

0,01 Mol (3,72g) 2-Acetoxy-5-(4-hydroxy-3-methoxycarbonylbenzenazo)-benzoesäuremethylester wird analog Beispiel 6 verseift. Durch tropfenweise Zugabe von Essigsäure wird der pH-Wert innerhalb von 15 Minuten auf 6 gebracht. Man läßt unter Rühren auf 30°C abkühlen und saugt das kristallin ausgefallene Dinatrium-3,3'-azo-bis(6-hydroxybenzoat) ab und wäscht mit Ethanol.

Ausbeute: 3,3g (95%) der Titelsubstanz